

JP 49-66660 A

Description

1. Title of the invention

Process for asymmetric production of chrysanthemic acid ester

2. Scope of claims for patent

Process for production of an optically active chrysanthemic acid ester which comprises the first step comprising reacting a diazomalonic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.

3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a process for asymmetric production of chrysanthemic acid ester.

For more detail, the present invention is a process for production of an optically active chrysanthemic acid ester which comprises the first step comprising reacting a diazomalonic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene

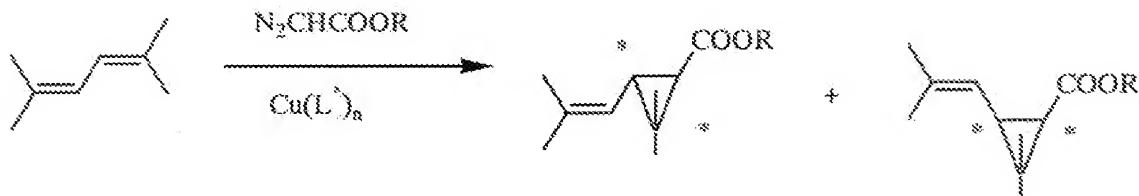
in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.

2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1-carboxylic acid diester (hereinafter, referred to as the chrysanthemic acid) is an important material as a raw material of synthesized pyrethroid type insecticides, and since it has two asymmetric carbons within a molecule, there are four stereoisomers of d-trans, l-trans, d-cis and l-cis isomers. Among them, it has been known that d-trans and d-cis isomers are especially effective as the raw materials of insecticides. The chrysanthemic acid which can be obtained from natural pyrethrum has a trans-structure.

Two methods are considered to produce an optically active chrysanthemic acid using synthetic method. One is a method comprising conducting the optical resolution of racemic body once produced and the other is a method comprising conducting directly asymmetric synthesis of it.

The present inventors have been confirmed in studied

of the asymmetric synthesis of the chrysanthemic acid ester, and we have ever found that a process for production of an optically active chrysanthemic acid ester comprising reacting a diazoacetate with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand.



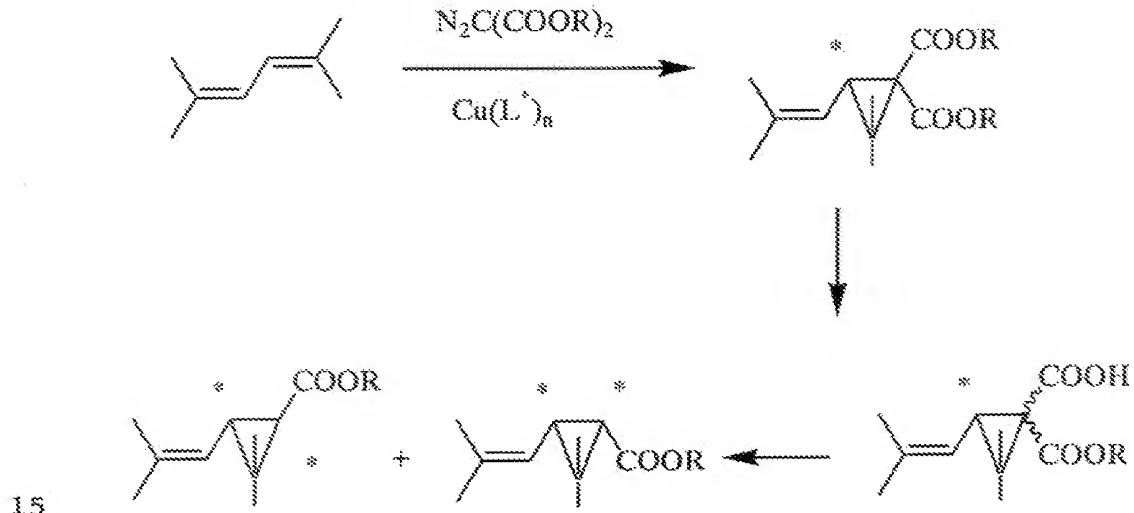
However, in the former invention, an object of selectively producing only desired one kind among four kinds of stereoisomers of chrysanthemic acid was not necessarily achieved, since in this case, the chrysanthemic acid ester was always produced in a form of mixture of trans and cis isomers and even if an asymmetric synthesis of d-isomer is succeeded for trans isomer, it is difficult to predict if excess d-isomer is obtained or excess l-isomer is obtained for cis-isomer.

If the asymmetric synthesis of a combination of d-trans and l-cis isomers can be achieved, this method can become an important process for stereoselective production of only d-trans isomer, since l-cis isomer can be easily derived to d-trans isomer by epimerization reaction.

The present inventors focused on these points and have

more intensively studied and, as a result, they completed newly the present invention.

That is, as described above, the present invention is a process for production of an optically active chrysanthemic acid ester which comprises the first step comprising reacting a diazomalic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.



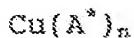
The method for conducting the present invention will be illustrated in detail.

In the first step comprising reacting a diazomalonic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester, the asymmetric ligand of the asymmetric copper complex used as the catalyst is not particularly limited as far as it has an asymmetric structure and is a neutral molecule or ion having an ability of coordinating to copper or copper ion. Examples of the atom coordinating to copper atom include nitrogen, phosphorous, arsenic, antimony, oxygen, sulfur and selenium, and an asymmetric molecule or ion including at least one or more kind among these coordinating atoms is used as the asymmetric ligand. A copper complex including a ligand or anion having a symmetric structure in addition to the asymmetric ligand is also effective. The copper valance may be any of 0, 1 and 2. In actually conducting the reaction, the copper complex may be soluble and insoluble in the reaction system. The catalyst recovered and purified by adequate methods can be used again.

The asymmetric copper complex used as the catalyst and the asymmetric ligand thereof in the first step will be further illustrated.

Among complexes including divalent copper, an

asymmetric complex represented by the below formula:



wherein A is an anion having an asymmetric structure and the charge is generally -1 or -2 and n is representatively 5 2 or 1 depending on it, , is especially effective. The complex having two kinds of anion whose charge is -1 is also effective.

10 The anion having the asymmetric structure is not particularly limited, and it is convenient that the conjugated base of following compounds is used.

Examples of these compound include β -dicarbonyl compound, β -ketoimine, oxyimine, aminoalcohol, amino acid, and carboxylic acid all which have an asymmetric structure.

15 Among the above-mentioned asymmetric oxyimines, a Schiff base derived from an asymmetric primary amine and salicylaldehyde derivative is especially superior.

The alcohol part of the diazomalonic acid diester used in the first step is not particularly limited, and a lower aliphatic alcohol is generally used.

20 The method of the first step can be conducted in the absence of a solvent and in 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene and conducted by diluting a suitable solvent.

The reaction temperature in conducting the method of the first step is not particularly limited, and a range of 25 -50°C to 150°C is usually suitable. Especially, in the

case of conducting reaction at a melting point (15°C) of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene or less, a suitable solvent is preferably added to the reaction system. Examples of the suitable solvent include an alkyl-substituted benzene derivative such as toluene.

Next, among the method of the present invention, the second step comprising producing an optically active chrysanthemic acid ester from 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester will be illustrated.

Methods for producing an optically inactive chrysanthemic acid ester from an optically inactive dicarboxylic acid diester described above have been known (Bull. Soc. Chim. France, 1411 (1967)).

The present step is usually carried out by next two steps reaction. That is, the first reaction comprising hydrolyzing the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester partially to derive to the optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid monoester and the second reaction comprising conducting decarboxylation of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid monoester to derive to the optically active chrysanthemic acid ester.

The method using for the first partial hydrolysis

reaction is not particularly limited, and heating in water or a suitable water-containing solvent and in the presence of an alkali such as sodium hydroxide and potassium hydroxide is usually convenient.

5 The method using for the second decarboxylation reaction is not particularly limited, and the method comprising heating with an amine such as quinoline, 2,2'-bipyridyl and 1,10-phenanthrene in the presence of a catalyst such as copper powder, an inorganic copper salt or 10 an organic copper salt is usually conducted.

The present invention will be illustrated in more detail by way of Examples, but of course, the present invention is not limited by these Examples.

15 Example 1

First step

3.7 g of copper bis[N-S- α -phenyl- β -(p -tolyl)ethyl-salicylaldiminato] was dissolved in 35 g of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene and a mixture of 20 g of diethyl diazomalonate and 24 g of the above-mentioned diene was 20 added dropwise thereto over 12 hours. The reaction was conducted with enough stirring under an atmosphere of nitrogen and at first, by heating to 90°C until starting to generate nitrogen gas and then the reaction temperature was 25 kept at 50°C. After detecting generating no nitrogen gas,

unreacted diene was removed by distillation from the reaction mixture under reduced pressure. The residue was further distilled under reduced pressure to obtain 17 g of diethyl 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate at boiling point 100°C/2 mmHg as an oily product (Yield: 59%). Optical rotation α_D was -0.46° , α_{546} was -1.20° and α_{436} was -2.34° (not dilute, 1 dm).

5 Second step

10 (1) Partial hydrolysis reaction

15 16.5 g of dicarboxylic acid diester obtained in the first step and 4.0 g of potassium hydroxide were dissolved in a solution of 100 ml of water and 100 ml of ethanol, and the mixture was heated and stirred under reflux for 7 hours. Ethanol was removed by distillation from the reaction mixture and then, the acidic product was extracted with ether. The extract was dried over sodium sulfate and then, ether was removed by distillation under reduced pressure to obtain 12.9 g of 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid monoethyl ester as an oily material (Yield: 87%). Optical rotation α_D was -0.29° , α_{546} was -0.38° and α_{436} was -0.87° (not dilute, 1 dm).

20 (2) Decarboxylation reaction

25 11.8 g of the dicarboxylic acid monoester obtained in the above reaction was dissolved in 20 ml of

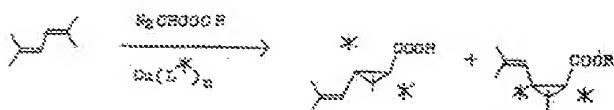
benzene and the resultant was added dropwise over about 1 hour into a mixture of 2.0 g of copper powder and 50 g of quinoline which kept at about 200°C. Stirring was further continued at the same temperature for 1 hour and generation of carbon dioxide was not detected. The reaction mixture was cooled and then, acidified by dilute hydrochloric acid and the neutral product was extracted with ether. the extract was washed with dilute alkali and water, and then, dried over sodium sulfate. The residue obtained by removing ether by distillation from it was further distilled under reduced pressure to obtain 6.3 g of an oily product at boiling point 40°C to 60°C/2 mmHg. This product was analyzed by gas chromatography, IR, NMR and MS to confirm a mixture comprising trans isomer of ethyl chrysanthemate (34%), cis isomer of ethyl chrysanthemate (31%) and unknown neutral material (35%). Optical rotation showed $\alpha_0 +0.38^\circ$ (not dilute, 1 dm) as mixture.

This sample was hydrolyzed and trans-chrysanthemic acid obtained was isolated and purified. Optical rotation [α]₀ showed $\alpha_0 +0.35^\circ$ (α 8.0, chloroform) as mixture.

等もヨードランス構造を有している。

合成的手法による光学活性第一薬物を得るには二つの方法が考えられる。一つは一旦合成したラセミ体を光学分割するものであり、もう一つは直接不純合成する方法である。

本発明者らはかかるから第一薬物エステルの不純合成について研究を重ねてきたが、先に不純物を配位子を有する錯體の存在下に、ジアゾ酢酸エステルと2-ジメチル-2-メヘキサジエンとを反応させることを特徴とする光学活性第一薬物エステルの製造方法(以下成形剤といふ)を見出した。



しかしながら前掲の方法においては、第一薬物の四種の立体異性体のうち、希望する唯一種のもののみを選択的に合成するという目的は

必ずしも達成されなかつた。というのはこの場合、生成する第一薬物エステルは常にヨードランス体とシス体の混合物であつて、しかまたヨードランス体について逆々体の不純合成に成功しても、シス体についてはヨード体が過剰に導られるか、ヨード体が過剰に導られるか、予測が許されなかつたからである。

ところがもしヨードランス体とヨーチス体の組合せの不純合成が達成できれば、これはヨードランス体のみを立体選択的に合成する有力な方法をさきうる。というのはヨーチス体はヨービ化反応により容易にヨードランス体に導びくことができるからである。

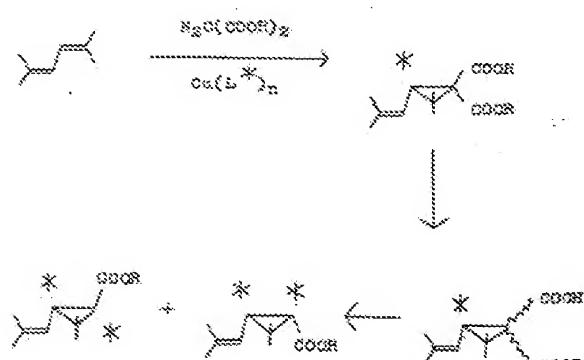
このようす点に着目して、本発明者らはさらに研究を重ねた結果、新たに本発明を完成するに至つた。

すなわち、本発明は前掲のように、不純物を配位子を有する錯體の存在下に、ジアゾ酢酸エステルと2-ジメチル-2-メヘキサジエンとを反応させ、光学活性な第一薬物エステルを製造する第二工程よりなることを特徴とする光学活性第一薬物エステルの製造方法である。

本発明を実施する方法について詳細に説明する。

まず不純物を配位子を有する錯體の存在下に、ジアゾ酢酸エステルと2-ジメチル-2-メヘキサジエンとの反応を行ない、光学活性な2-ジメチル-2-メヘキサジエンと2-メチルプロパン-2-オキドの反応を用いて、光学活性な第一薬物エステルを製造する第一工程において、無機として用いられる不純物錯体の不純物配位子としては、不純物を構成をもち、しかも弱あるいは強イオン性配位子の有する中性分子またはイオンであるから特に無効はない。錯に対する配位原子としてはたとえば、酸素、リン、セメント、アンチモン、硫素、イオウ、セレンなどをあげることができ、これらの配位原子のうち少なくとも一種以上をふくむ不純物分子またはイオンが不純物配位子として用いられる。また不純物配位子と同時に均整構造を有する配位子あるいは強イオンをふくむ錯体を有効である。錯の原子数に限っては4、5あるいは

2-ジメチル-3-(2-メチルプロペニル)シクロプロパン-1-ノーマカルボン酸ジエチルを製造する第一工程および光学活性な上記2-カルボン酸ジエチルを部分加水分解反応、ついで脱水反応させて、光学活性な第一薬物エステルを製造する第二工程よりなることを特徴とする光学活性第一薬物エステルの製造方法である。



はるかうすれやあらひやあて、演説大演説を行なうにあたっては、演説家が演説家、可憐で教あるがあることは不思議である多角性が發揮されなくて、演説家が演説家より演説、練習した演説は再び練習することである。

第一工場の反応において、熱媒として用いられる不均電子供体とその不均電子供体子についてさらに説明を加える。

4種の薬を含む錠剤のうち次の二枚式で最も
されるようす不均整錠剤が特に有効である。



水素結合水素結合水素結合する陰イオンとして好んで
選択されるが、次の如きが化合物の共役複合物を
形成するのを最も適する。

参考図40-666660の
そのような化合物としては不規則な構造をも
つた8-アセチルボコル化合物、8-ケトイミン、
オキシトイミン、アミノアカルコール、アミノ酸、
カルボン酸などがあることがわかる。

第一工場の方は既に用いられるタフナコスチロスチャムのアルコール液としてだ。特に製造はなくとも、一般に低級脂肪アルコールを用いてある。

第一工部の方針を行なう際の反応温度としては、
第一工部はさうが通常は-150°Cから-130°Cま
での間が適当である。第一工部を-150°C
から-130°Cへキサクロロの融点(-15°C)
以下で行なう際は、反応系に適当な溶媒を添加

するのが惜しい。複雑な説明としては、たとえばトキエンのようなアルキル置換ベンゼン説導体があげられる。

つぎに本発明の方法のうち光線強度を2。
一ジメチル-3-(2-メチルプロペニル)タ
クロプロパン-1,1-イクタキボン酸ウエスチ
ルより光線強度を2。
る第二江継続つづいて強度を2。

成る光学不透鏡は上記ジカルボン酸ジエスチルより光学不透性を第一薄膜コスチルを得る方法は公知である(新録, Soc. Chin. France, 1871頁(1767年) 18)。

率で最も通常は次の二段階の反応式より表される。すなわち、光学活性な上記のカルボン酸のエステルを部分加水分解して光学活性な2-エーテルメチル-3-（エーテルゾロベニル）シタロブロバン-1-。ノーリカルボン酸をノエステルに導びく第一段の反応式より光学活性な上記のカルボン酸モノエステルを脱離させる。光学活性な第一級アルキルエステルに導びく第二段の反応式である。

第一の部分加水分解反応が用いられる方策としては、素の制御はないが、通常は水素化ナトリウム

タツム、水幾代カタツムのよきなアルカリの被
根下、水あるじね根掛水根水根掛水で根掛水
の水根掛水がある。

第二の炭酸銀反応に用いられる方法としては、
等に純度は高いが、通常は銀粉あるいは無機、
有機銀塩のような銀の存在下、キノリン、2-
メチルピリジンあるいは1,10-オーフェナント
レンのようカアミン類とともに加熱する方法が
とられる。

以下の癡瘡例をあげて、本瘡例を含む本瘡例を説明するが。本瘡例はもともとこれらの中には該例がかかるものと判断した。

卷之三

微～文稿

反応は無素蒸気下、十分攪拌して行ない、反応温度については最初無素ガスの発生が始まるまで 140°C まで加熱したが、その後は 140°C に保った。もはや無素ガスの発生が認められなくなった後、反応混合物より未反応のクエンを減圧下に留去した。残り物をさらに減圧で蒸留すると、沸点 $100^{\circ}\text{C} / 2 \text{mmHg}$ で $\alpha_{D}^{20} = 1.24$ 、 $\alpha_{D}^{20} = 3.0$ （ α_{D}^{20} カルボン酸ジエチル ~ 3.0 ） ~ 1 、 α_{D}^{20} カルボン酸ジエチル ~ 1 （ α_{D}^{20} カルボン酸ジエチル ~ 1 ）が液体生成物として得られた。旋光度は $\alpha_{D}^{20} = 0.46^{\circ}$ 、 $\alpha_{D}^{20} = 1.22^{\circ}$ 、 $\alpha_{D}^{20} = 2.34^{\circ}$ （無希釈、 1cm ）であった。

第二工程

(1) 部分加水分解反応

第一工程で得た α カルボン酸ジエチル ~ 1.24 および水酸化カリウム ~ 0.02 を、水 100ml およびエタノール 100ml の溶液にとかし、混合物を還流下、2時間加熱攪拌した。反応混合物エタノール

を減圧で留去した後、液体生成物をエーテルで抽出した。抽出液を蒸発で乾燥後、エーテルを減圧留去すると $\alpha_{D}^{20} = 2.42$ （ α_{D}^{20} カルボン酸ジエチル ~ 2.42 ）が液体として得られた。旋光度は $\alpha_{D}^{20} = 0.23^{\circ}$ 、 $\alpha_{D}^{20} = 0.38^{\circ}$ 、 $\alpha_{D}^{20} = 0.87^{\circ}$ （無希釈、 1cm ）であった。

(2) 無素蒸気反応

先の反応で得た α カルボン酸ジエチル ~ 1.24 をベンゼン 20ml をかし、これを約 200°C に保った油浴 $\sim 2.0 \text{kg}$ とキノリン 50ml の混合物中へ、約1時間かけて滴下した。さらに1時間同様で攪拌をつづけると、もはや無素ガスの発生は認められなかった。反応混合物を冷却後、希硫酸で酸性とし、中性生成物をエーテルで抽出した。抽出液を希アルカリおよび水で洗浄したのち、蒸発で乾燥し

た。エーテルを減圧留去した残り物をさらに減圧蒸留すると沸点 $20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C} / 2 \text{mmHg}$ で液体生成物 ~ 1.24 が得られた。このものは第一番號エチルのトランス体（ ~ 3.0 ）、シス体（ ~ 3.0 ）および未知中性物質（ ~ 3.0 ）よりなる混合物であることが、ガスクロマトグラフィー、IR、NMRおよびMSより判明した。旋光度は混合物のまま、 $\alpha_{D}^{20} = 0.38^{\circ}$ （無希釈、 1cm ）を示した。

またこのサンプルを加水分解し、得られたトランス-第一番號を単離、精製するを旋光度（ $\alpha_{D}^{20} = 0.35^{\circ}$ （ $\text{Hg} \cdot \text{D}$ 、クロロホルム））を示した。

5. 添付書類の目録

- (1) 明細書 2通 1頁
- (2) 委任状 2通

6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

- (1) 発明者

住 所 大阪府高槻市中吉田二番町9番ノ2号
氏 名 中村 勝一